

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003-513893

(P2003-513893A)

(43)公表日 平成15年4月15日 (2003.4.15)

(51)Int.Cl.

A 61 K 31/721  
A 23 L 1/308  
A 61 K 31/736  
47/36  
A 61 P 1/04

識別記号

F I

A 61 K 31/721  
A 23 L 1/308  
A 61 K 31/736  
47/36  
A 61 P 1/04

マーク (参考)

4 B 0 1 8  
4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2001-535996(P2001-535996)  
(86) (22)出願日 平成12年9月29日(2000.9.29)  
(85)翻訳文提出日 平成14年3月29日(2002.3.29)  
(86)国際出願番号 PCT/NL00/00697  
(87)国際公開番号 WO01/033975  
(87)国際公開日 平成13年5月17日(2001.5.17)  
(31)優先権主張番号 1013175  
(32)優先日 平成11年9月29日(1999.9.29)  
(33)優先権主張国 オランダ(NL)

(71)出願人 エヌ・ヴィ・ヌートリシア  
オランダ国 NL-2700、エムエイ ゾエ  
テルメール、ピー・オー・ボックス 1  
(72)発明者 キリアーン、アマンダ ヨハネ  
オランダ NL-6706 AS ヴァーゲニ  
ンゲン、ハーンイエスヴェーク 89  
(72)発明者 グロート、ジャコス アルフォンス  
オランダ NL-1851 KN ハイロー、  
ヘレンヴェーク 153  
(74)代理人 弁理士 岡田 英彦 (外2名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 非消化性多糖を含有する栄養性組成物および密接帯を介する輸送を減少するためのその使用

(57)【要約】

本発明は、腸壁を介する、高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の取り込みを減少するための、より詳細には、腸における密接帯を介する高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の輸送を減少するための、栄養性組成物の調製についての、8 kD~40,000 kDの分子量を有するデキストラン、0.5 kD~1,000 kDの分子量を有する加水分解された(グルコ)マンナン、および0.5 kD~1,000 kDの分子量を有する加水分解された(ガラクト)マンナンからなる群より選択される1つ以上の非消化性の多糖の使用に関し、多糖によって引き起こされる栄養性組成物の粘性における上昇は、20mPa.s未満である。栄養性組成物は、手術の間および後の、ガン患者の放射線治療および/または化学治療の後の、ならびに腸の炎症性疾患、下痢、およびアレルギーの症例において、アレルギー、アレルギー反応、敗血症、ならびに感情的および物理的ストレスの下に生じ得る炎症プロセス、虚血症、再灌流障害を防止するために、または治療するために使用され得る。

**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 高分子量の物質、アレルゲン及び微生物の腸壁を介する取り込みを減少させる栄養組成物を調製するための、8 kD～40,000 kDの分子量のデキストラン、0.5 kD～1,000 kDの分子量の加水分解された（グルコ）マンナン、及び0.5 kD～1,000 kDの分子量の加水分解された（ガラクト）マンナンからなる群から選択される1種あるいはそれ以上の非消化性多糖の使用であって、前記多糖による前記栄養組成物の粘性の増加が20 mPa. s. 未満である、使用。

【請求項 2】 前記多糖は、20 kD～2000 kDの分子量のデキストランから選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】 前記多糖は、腸における多糖の濃度が、0.1～20 g/l、好ましくは、0.5～10 g/l 及びより好ましくは 1～6 g/l となる量で前記組成物中に含まれている、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】 前記栄養組成物は、完全食品の形態である請求項 1～3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】 前記栄養組成物は、食品サプリメントの形態である、請求項 1～3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】 高分子量の物質、アレルゲン及び微生物の腸の密接帶における輸送を減少させる、請求項 1～5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】 感情的及び肉体的ストレス、虚血症、手術の間及び後の再灌流障害、ガン患者の放射線治療および／または化学治療の後に引き起こされる、及び腸の炎症性疾患、下痢、ならびにアレルギーの場合において、アレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセスを予防または治療するために使用される、請求項 1～6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】 栄養組成物であって、

8 kD～40,000 kDの高分子量のデキストランを含み、このデキストランによる栄養組成物の粘性増加は 20 mPa. s. 未満である、組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、非消化性デキストラン、加水分解された（ガラクト）マンナン、および/または加水分解された（グルコ）マンナンの特定のクラスを含む栄養性組成物に関する。これらの組成物は、腸壁を介する高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の取り込みを減少する。特に、本発明は、腸上皮を介する栄養素のような低分子量の物質の輸送を妨げずに、腸の密接帯（T J）を介するこのような物質の自由な輸送の減少に関する。組成物は、種々の原因から生じる、腸壁の増加される透過性、ならびに結果として生じる管腔に存在するトキシン、抗原、病原性微生物の浸透を妨げるために使用され得る。

## 【0002】

密接帯の構造および機能は、特に、Ann. Rev. Physiol. 60、121-160 (1998)において、およびBallard T. S. ら、Ann. Rev. Nutr. 1995、15: 35-55において記載されている。密接帯は、強固な障壁を形成しないが、管腔から血流への、およびその逆への、腸上皮を介する拡散において重要な役割を果たす。

## 【0003】

密接帯の透過性は高度に調節され、管腔中の疾病およびある種のトキシンによって妨げられ得る。調節は、神経系、ホルモン系、および免疫系から起こる。密接帯が開く場合、高分子量を有する物質、アレルゲン、およびさらに微生物は、密接帯を介して通過する。高分子量を有する物質の移行は、ある情況のもとで免疫系の感作を惹起し、その後の曝露の際にアレルギー性の反応を生じ得る。病原性微生物の移行は、免疫系に対してより大きな負荷を課し、特に抵抗性の低下した期間において、ヒトおよび動物を病気にし得る。例えば、上皮層を介して通過され得た、および血流に達し得た細菌トキシンの場合において、同じことが当てはまる。

## 【0004】

本発明は今や、腸壁を介する、高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の取り込みを減少するための、8 kD～40, 000 kDの分子量を有するデキス

トラン、0. 5 kD~1, 000 kDの分子量を有する加水分解された（グルコ）マンナン、および0. 5 kD~1, 000 kDの分子量を有する加水分解された（ガラクト）マンナンからなる群より選択される1あるいはそれ以上の非消化性の多糖の使用に関するが、但し、多糖によって引き起こされる栄養性組成物の粘性における上昇は、20mPa.s未満である。

#### 【0005】

より詳細には、本発明は、腸における密接帯を介する、高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の輸送を減少するための上述の化合物の使用に関する。

#### 【0006】

有害な物質および微生物の輸送を有意な程度に減少することに加えて、本発明の重大な利点は、グルコース、アミノ酸、ジペプチド、または微量元素のような有用な物質（栄養素）の正常な輸送が事実上維持されることである。

#### 【0007】

本発明によれば、非消化性の多糖は、体内に普及する条件下で、ヒト消化酵素によって消化も変換も全くされないか、またはほとんどされない多糖であることが理解される。非消化性多糖のいくつかは、腸（結腸、盲腸、および回腸の部分）に存在する微生物によって発酵され得ることが指摘されるべきである。任意の理論に束縛されることを望まないが、傍細胞の輸送に対する多糖の影響は、発酵産物を介して起こらないことが予測される。

#### 【0008】

多糖が消化される程度は、Minekus、M. 博士 Thesis, University of Utrecht, 1998、胃腸管の動力学モデルの開発および評価、第2節において記載されるような方法を使用して確立され得る。本発明の多糖は、消化可能性が50%未満であり、好ましくは30%未満である。

#### 【0009】

本発明のデキストランは、（生）合成経路を介して得られるデキストラン、または天然に存在するデキストランであることが理解される。このようなデキストランの分子量は、分子の部分的な酸あるいは酵素的加水分解と続いて反復される

分画化とアルコールによる沈殿あるいは限外濾過によって調節され得る。当業者にそれ自身が公知であるこれらの方法は、デキストランの分子量が、8 kD～40, 000 kDの引用される範囲内にあるような方法において行われなくてはならない。

【0010】

20 kD～2, 000 kDの分子量を有するデキストランが好ましくは使用される。

【0011】

用語（グルコ）マンナンは、マンナンおよびグルコマンナンの両方を言及するために使用される。同じことが、（ガラクト）マンナンの場合において当てはまる。ガラクトマンナンの例は、グアールゴム、イナゴマメゴム(locust bean gum)、およびタラゴムである。これらの（ガラクト）マンナンおよび（グルコ）マンナンは、加水分解された形態において使用される。分子量は、0. 5 kDと1, 000 kDとの間である。

【0012】

デキストラン、（ガラクト）マンナン、および（グルコ）マンナンの混合物も使用され得る。

【0013】

本発明の加水分解された（ガラクト）マンナンまたは（グルコ）マンナンは、例えば、この目的のために適切な酵素の助け得て、部分的であるが、徹底的な加水分解によって、実質的な量の、3～5, 600、好ましくは4～1, 000の鎖長を有するオリゴ糖が生成される手段によって、得られ得る。

【0014】

多糖は、好ましくは、腸中のこれらの多糖の濃度が、0. 1～20 g/l、好ましくは0. 5～10 g/l、および好ましくは1～6 g/lであるような量において、調製物中に存在する。有効成分の最小の量は、密接帯を介する輸送において有意な減少が検出されるという点において決定される。

【0015】

多糖は、傍細胞輸送 (paracellular transport) が妨げられる位置で投与され

るは必要はない。胃と、罹患された位置との間の、腸中のどこかに有効成分が存在すれば十分である。

#### 【0016】

本発明に従って使用される多糖のいくつかは、栄養性組成物の吸収を妨げ得る粘性を増加する作用を有する。調製物は、正常な経細胞輸送が妨げられないような組成を有しなくてはならない。

#### 【0017】

より具体的には、本発明の栄養性組成物は100mPa. s未満の、好ましくは40未満の、しかりより好ましくは30mPa. s未満の粘性を有する。本発明について、多糖が、組成物の他の構成成分から独立して、低い粘性増加効果のみを有することが特に重要である。組成物中の活性な多糖の粘性増加効果は、20未満、好ましくは10mPa. s未満であるべきであり、例えば、3mPa. sでよい。従って、生成物の粘性の主要な割合は、産物中の多糖以外の成分によって引き起こされる。

#### 【0018】

粘性は、1秒間あたり100の剪断速度で20°Cでの、Carri-medの手段によって決定される。

#### 【0019】

乾燥製品の場合において、上記の粘性の制限は、生成物の再溶解後に適用される。

#### 【0020】

それゆえ、一般に多糖のタイプ（分子量）およびその濃度は、有効性および粘性の至適な組み合わせが得られるように選択される。分子の大きさのみではなく、分岐の程度および負荷の程度もまた、作用、粘性、および／または発酵挙動を決定する。

#### 【0021】

本発明の多糖は、腸壁の密接帯を介した、高分子量の物質、アレルゲン、および微生物の自由な輸送を妨げる。この情況において、高分子量の物質は、正常な状態の下で、密接帯を通過し得ないか、または微量においてのみ通過し、および

毒性またはアレルゲンの作用を有することが推測され得る物質であることが理解される。これらの物質は一般に、4,000ダルトンを上回る分子の大きさを有する。抗原、すなわち免疫系を活性化する物質は一般にペプチドであり、これはグリコシル化されていても、されていなくても、10,000ダルトンを上回る分子量を伴うことが非常に多い。アレルゲンは、免疫グロブリンEを介して通常媒介されるアレルギー反応を生じる抗原である。

#### 【0022】

この情況において、微生物は特に、腸管腔に存在する微生物であることが理解される。従って、例えば、ある条件下で微生物の過剰増殖が小腸中で起こり得、その結果として、密接帶は、増加された程度にこれらの微生物に曝露される。

#### 【0023】

本発明の別の局面によれば、これらの非消化性の多糖を含む食品および調製物が提案される。これらの食品は以下であり得る：

- 完全食品；
- 食品サプリメント；
- 健康促進調製物；および
- 経管栄養物 (tube feed)

#### 【0024】

本発明の組成物は、感情的及び肉体的ストレス、虚血症、手術の間及び後の再灌流障害、ガン患者の放射線治療および／または化学治療の後に引き起こされる、及び腸の炎症性疾患、下痢、ならびにアレルギーの場合に、特定のタイプのアレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセスを予防または治療するため使用されうる。

#### 【0025】

上記の完全食品および食品サプリメントは特に、結腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患、およびクローン病のような腸の炎症性疾患の治療において、またはこれを防止するために使用され得る。このような食品に組み込まれ得る特定の他の構成成分は、成長ホルモン、グルタミン、n-3 LCP UFA、ならびにマクロおよびマイクロ成分の必要な成分である。

**【0026】**

さらに、本発明の食品は、手術の前および後に使用され得る。具体的には、腸に対する虚血症および再灌流障害はしばしば、手術の間に、密接帯の開口が開く結果として生じる。手術の前および後に腸に本発明の多糖を導入することは、制御されない傍細胞の輸送を妨げ得る。これらの多糖の投与はまた、化学治療の後に有益であり得る。

**【0027】**

下痢の場合において、多くの病理形態学的な変化がまた生じ得、これは密接帯の増加される透過性と関連している。これらの変化は、下痢の特定のタイプで生じ得る。本発明の完全食品および食品サプリメントは、この増加された透過性の有害な影響を妨げるために使用され得る。

**【0028】**

密接帯はまた、肉体的（例えば、耐久性のスポーツ）、および感情的なストレスの間に開き得、その結果として、細菌の移行が起こる。これが起こる感情的なストレスの例は、屠殺場へのブタの輸送の間に起こるストレスである。食肉の汚染がその結果として生じ得る。別の例は、コブタを離乳する場合に起こるストレスである。多糖は、ストレスが起こる前、ストレスの間に、またはストレスが起った後に投与され得る。

**【0029】**

本発明の多糖の助けを得て、牛乳またはグルテンに対するアレルギーのような食物アレルギーを有する患者に適切である調製物を調製することがまた可能である。アレルゲンへの暴露の結果としての増加される透過性が妨げられ得る。これらの調製物は、それらが当該アレルゲンを含まないこのような組成を有する。

**【0030】**

本発明は、以下の実施例に基づいて、および添付の図面を参照して説明される。

**【0031】****【実施例】**

製品例

有効成分がデキストランである種々のタイプの製品の組成例が以下に与えられる。

【0032】

種々のタイプの製品は、患者自身による使用のための、または経管栄養物としての使用のための、完全な経腸性食品であり得る。製品は液体の形態において、または溶解後使用に容易である粉末の形態においてのいずれかであり得る。有効成分はまた、別の食品（例えば、パン）中の、またはバー、ヨーグルトのような乳製品、または香粉の形態における粉末のような、食品サプリメント中の成分として使用され得る。

【0033】

実施例1

手術の前または後の摂取が容易な、液体の完全食品。

製品100ml当たりの組成は以下のようであった

タンパク質：7.0g

脂肪：4.0g

炭水化物：21g

デキストラン：0.2g

推奨される毎日の摂取量（RDA）の15分の1の量の無機質が、製品100ml当たりに添加され得る。これらの元素およびビタミンは、いくらかより多くの量、すなわち2/15 RDAにおいて添加される。製品は、1,500mlが患者によって消費されなくてはならないような組成を有している。

【0034】

実施例2

炎症性腸疾患を被る患者についての完全な経管栄養物。製品100ml当たり、以下を含む：

カゼインに基づくタンパク質 7.0g

植物油および10%魚油、および20%MCTに基づく脂肪；リノレイン酸含量は20%であり、 $\alpha$ -リノレイン酸含量は4.5%である。

微量元素、ビタミン、およびミネラルNa、K、Ca、Mg、P、Zn、Fe

、Mn、Cu、vit. B1、B2、ナイアシン、A、D、K、B6、B12、  
パントテン酸、葉酸、を含有するプレミックス

デキストラン：0.6 g

【0035】

実施例3

食物非寛容性およびアレルギーの患者についての食品サプリメント

豆乳に基づくヨーグルト、100mlのヨーグルト当たり以下を含む：

タンパク質4.0 g、脂肪3.9 g、炭水化物12.3 g、ならびに0.1 R  
DAのビタミンおよび微量元素。

Na = 80 ; K = 135 ; Cl = 125 ; Ca = 50 ; P = 50 ; Mg = 20  
mg

加水分解されたガラクトマンナン0.5 g。

【0036】

実施例4

スポーツ選手のためのエネルギー飲料

100mlの液体当たり以下を含む

炭水化物：7.0 g

グルコース：0.2 g

フルクトース：1.8 g

ラクトース：0.4 g

スクロース：1.7 g

多糖：2.5 g

有機酸：0.4 g

無機質：

Na : 37mg

K : 17mg

Cl : 58mg

Ca : 8mg

Mg : 1mg

ビタミンC : 15 mg

デキストラン : 0.1 g

【0037】

実施例5

ブタまたはコブタに使用するためのプレミックス

A／90%トウモロコシ粉および10% 150 kDデキストランからなるプレミックス。

B／ビタミン、微量元素、および無機質の適切なプレミックスと10%デキストランからなるプレミックス。

プレミックスAもしくはB、またはその混合物は、ブタ飼料の生成において使用され得る。これらはブタが輸送される時、ブタ小屋を住み変える必要がある場合、またはブタが抵抗性の低下した期間を有する場合に使用するための特別な飼料であり得る。

プレミックスはまた離乳後に使用するために、添加物として、またはコブタの飼料に使用するための既に知られるプレミックスの代わりに、コブタの飼料において使用され得る。

【0038】

II 腸の密接帯を介する輸送に対する効果

使用される多糖の効果の決定のために設定されるモデルを使用した。

【0039】

ラット、モルモットのような試験動物に麻酔をかけた。次いで、胃壁を開き、そして回腸の一片を縛って止血した。腸組織を取り出し、そして筋肉を何層か剥いだ。次いで、このようにして得られた試料を、酸素添加された溶液が流動する2つの区分の間で伸ばした（図1）。試料は、緩衝液（コントロールもしくはブランク）もしくは密接帯を開くための緩衝液中のカプリン酸塩（100%の透過性）で、または緩衝液中のカプリン酸塩と特定濃度の多糖との組み合わせのいずれかで処理した。透過性の測定として、試料上におけるHRP（ホースラディッシュペルオキシダーゼ）の輸送を、公知の方法に従って決定した。

【0040】

このタイプの実験の結果は、図2～5において示される。

【0041】

モルモット腸上皮においてカプリン酸塩によって生じる増加されたHRP流動に対するデキストラン(70kD)のインビトロでの効果は、図2において示される。

【0042】

2μMメリチンの影響の下でのCaco-2細胞のHRP流動に対する加水分解されたタラゴム(900D)のインビトロでの効果は図3において示される。メリチンによって生じる増加された傍細胞透過性は、タラゴムによって阻害されることが見られ得る。

【0043】

2μMメリチンの影響の下でのCaco-2細胞のHRP流動に対する種々のデキストランの効果は図4において示される。図中のPharはファルマコスモス(Pharmacosmos)を意味する。

【0044】

図5は、虚血によって生じるブタ腸における増加されたHRP流動に対するデキストランの効果を示す。図は、十分な麻酔をかけたブタを用いた実験に関し、空腸の尾側切片のセグメントが採取された。虚血の持続時間の関数としてのブタにおけるインサイチュでの虚血再灌流モデルにおける5.6g/lデキストラン(70kD)(D)の効果は、虚血の間に管腔にデキストランが導入されなかったコントロール(C)との比較において、決定された。デキストランの影響の下でのHRP流動において有意な減少が、コントロール値と比較して見出された。

【0045】

吸引バイオプシーを、微絨毛封入疾患(MVID)を被る幼児の十二指腸から採取した。Ussingチャンバーにおいて、これらの試料は、正常な値に比較して、HRPの透過性の4倍の増加を示した。Ussingチャンバーの管腔区分へ4.2g/lの濃度を与える70kDデキストランの添加後、透過性は正常なレベルに減少された。電子顕微鏡の手段によって、傍細胞空間および密接帶においてさらなるHRPは観察され得なかった。対応する結果が、150kDの分

子量を有するデキストランで観察された。

【0046】

図6は、70kDの分子量を有するデキストランでのこの実験の結果を示す。120分後、デキストランの添加、不添加物にかかわらず、透過性において明らかな差異が検出可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、実施例において使用されるUssingチャンバーを示す。

【図2】

図2は、デキストランによるカプリン酸塩の酵素の阻害を示す。

【図3】

図3は、加水分解されたタラゴムによる、メリチンによって引き起こされる増加された傍細胞透過性の阻害を示す。

【図4】

図4は、HRP流動に対するデキストランの効果を示す。

【図5】

図5は、麻酔下のブタにおけるHRP流動に対するデキストランの効果を示す。

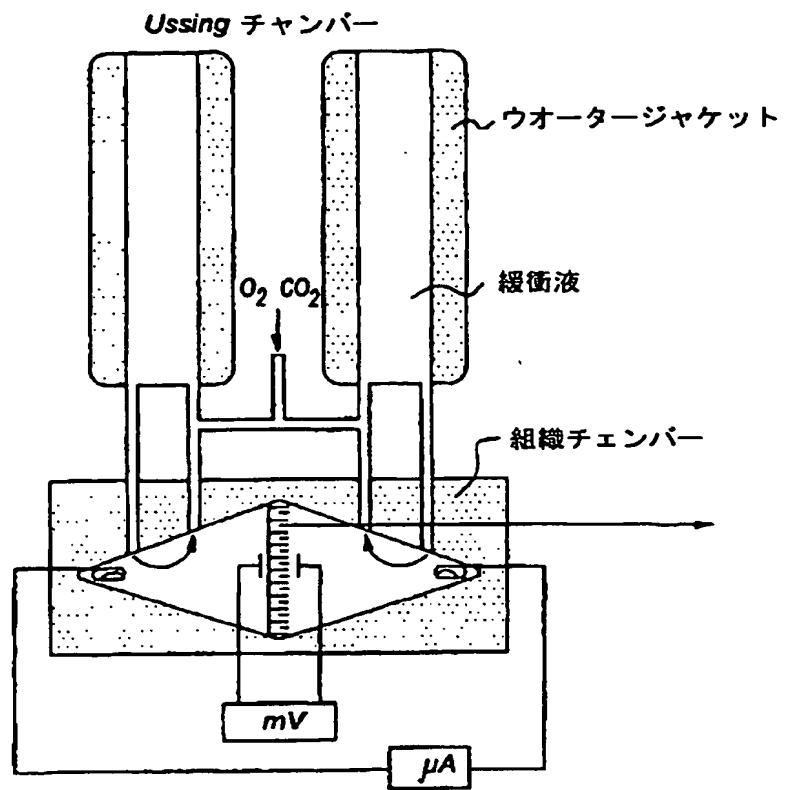
。

【図6】

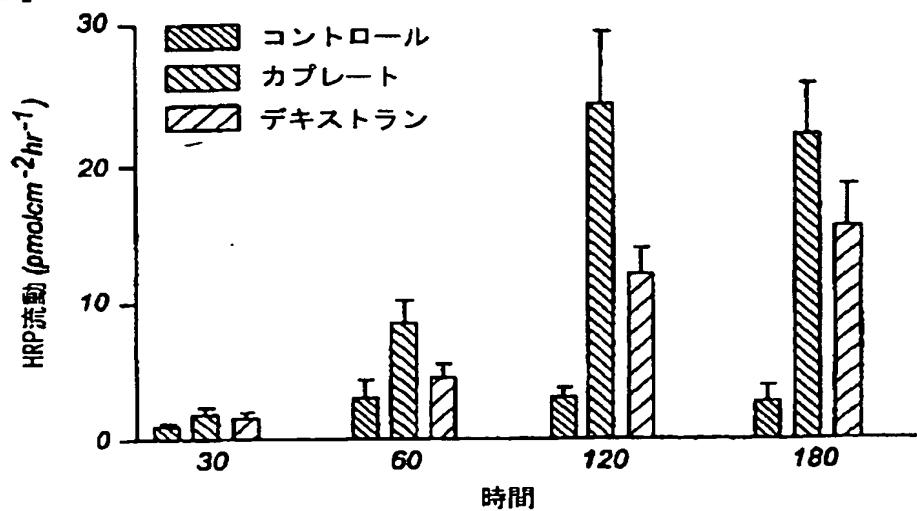
図6は、マイクロウイルスを包含する患者の腸の増加される透過性に対するデキストランの効果を示す。

(14)

【図 1】

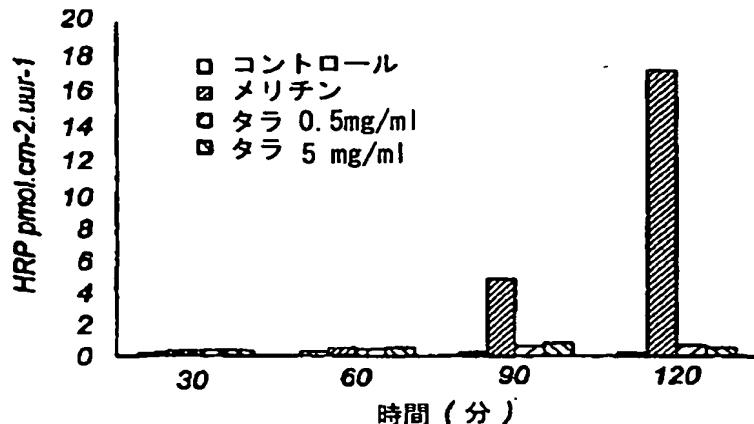


【図 2】

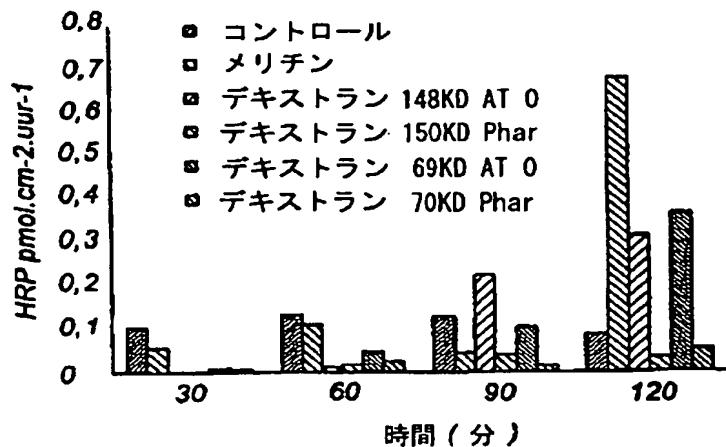


(15)

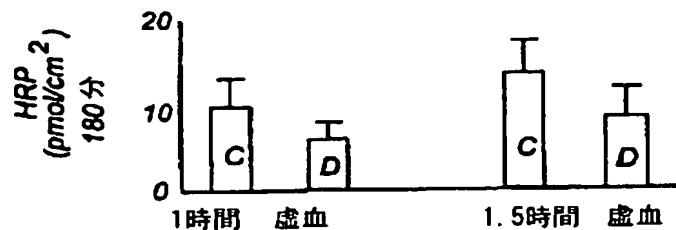
【図3】



【図4】

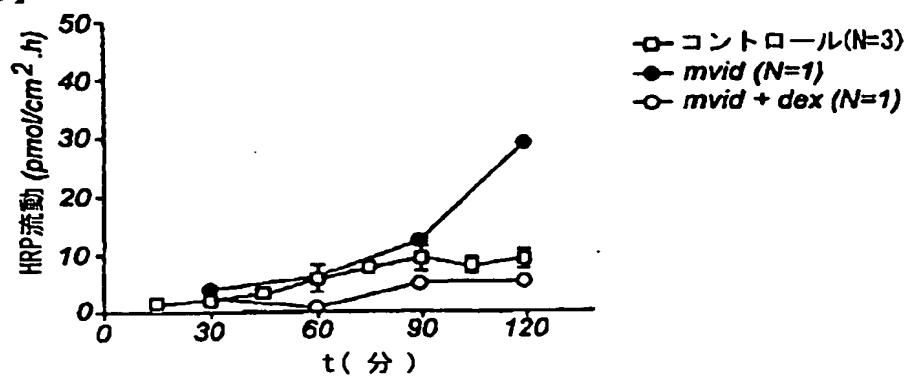


【図5】



(16)

【図6】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Int'l. Application No. PCT/NL 00/00697
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23L1/054 A23L1/0528 A23L1/0526 A61K31/715 A61P3/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation reported (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A23L A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 153 013 A (FISONS PLC) 28 August 1985 (1985-08-28) page 2, line 22 -page 4, line 14 page 6, line 1 - line 13 page 7, line 1 - line 22	1-8
X	US 5 260 279 A (GREENBERG NORMAN A) 9 November 1993 (1993-11-09) column 2, line 20 - line 66	1-7
X	EP 0 385 598 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO LTD) 5 September 1990 (1990-09-05) page 2 -page 3, line 20 table 2	1-7
E	WO 00 57717 A (SAMOGGIA SIMONE ;LESEPIDADO S R L (IT)) 5 October 2000 (2000-10-05) the whole document	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the International filing date		
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the International search 23 January 2001		Date of mailing of the International search report 01/02/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Pedaletta 2 NL-2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vuillamy, V

(18)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

in	total Application No
PCT/NL 00/00697	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0153013	A 28-08-1985	AT 56148	T	15-09-1990
		AU 571641	B	21-04-1988
		AU 3819385	A	08-08-1985
		DE 3579471	D	11-10-1990
		DK 39685	A	02-08-1985
		JP 60188403	A	25-09-1985
US 5260279	A 09-11-1993	AT 120930	T	15-04-1995
		AU 651626	B	28-07-1994
		AU 8603491	A	30-04-1992
		CA 2053933	A	25-04-1992
		DE 69108846	D	18-05-1995
		DE 69108846	T	12-10-1995
		DK 483070	T	17-07-1995
		EP 0483070	A	29-04-1992
		ES 2073154	T	01-08-1995
		JP 4282316	A	07-10-1992
EP 0385598	A 05-09-1990	JP 2222659	A	05-09-1990
		JP 2639726	B	13-08-1997
		DE 69002482	D	09-09-1993
		DE 69002482	T	10-02-1994
		US 4971814	A	20-11-1990
WO 0057717	A 05-10-2000	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 6 1 P	1/12	A 6 1 P	1/12
29/00		29/00	
31/04		31/04	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
 DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
 T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ  
 , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
 MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K  
 E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG  
 , ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,  
 RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT,  
 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C  
 A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM  
 , DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
 GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K  
 E, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS  
 , LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
 MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, R  
 U, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM  
 , TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
 YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ティマーマンス, ヨハネス ウィルヘル  
 ムス

オランダ NL-6714 GE エデ, シ  
 ョーネンブルク 188

(72) 発明者 フアン デル モイレン, ヤン

オランダ NL-8252 GS ドロンテ  
 ン, デ リピツツァナー 33

(72) 発明者 フアン ラエーレ, カトリーン マリア  
 ジョセファ

オランダ NL-6666 WS ハーテレ  
 ン, カンパーフォエリーショトラート

11

(72) 発明者 ピユルスマ, ピーター ブランドウト

オランダ NL-1043 TS アムステル  
 ダム, エリザベス ヴォルフシュトラー  
 ト 65 e

(20)

Fターム(参考) 4B018 MD33 MD40 ME07 ME14  
4C076 AA11 AA16 AA29 BB01 CC04  
CC07 CC16 CC32 CC40 EE30  
EE38 FF70  
4C086 AA01 AA02 EA20 MA03 MA04  
MA17 MA22 MA23 MA27 MA34  
MA52 NA14 ZA66 ZA68 ZA73  
ZB11 ZB13 ZB35 ZC41